

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-255331

(43)Date of publication of application : 05.10.1993

(51)Int.Cl.

C07D477/00  
A61K 31/195  
A61K 31/40  
 //(A61K 31/40  
A61K 31:195 )

(21)Application number : 04-301742

(71)Applicant : MERCK & CO INC

(22)Date of filing : 14.10.1992

(72)Inventor : DININNO FRANK

GUTHIKONDA RAVINDRA N

(30)Priority

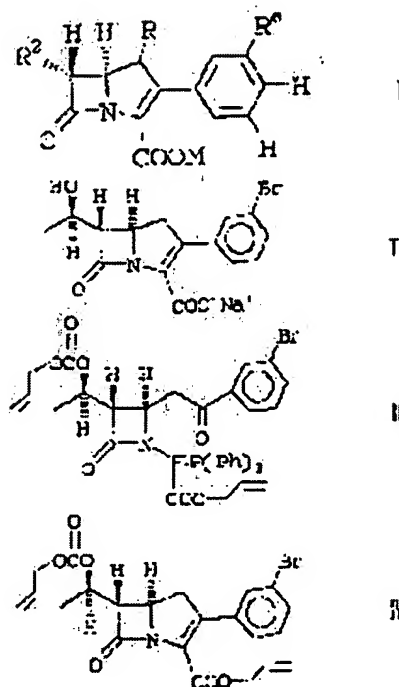
Priority number : 91 777978 Priority date : 17.10.1991 Priority country : US

(54) MRSA ACTIVE 2-HALOPHENYLCARBAPENEM

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain new 2-phenylcarbapenems that are useful for treating bacterial infections and have high level of anti-MRSA/MRCNS activities.

CONSTITUTION: The compounds of formula I [R is H or CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> is (R)-CH<sub>3</sub>CH(OH)-, (R)-CH<sub>3</sub>CH(F)-; M is a cation allowable for pharmaceuticals or ester; R<sub>a</sub> is I or Br], for example, sodium (5R,6S)-2-[3-bromophenyl]-6-[(1R)-hydroxyethyl]-carbapen-2-em-3-carboxylate of formula II, which can be produced by reacting 3-bromophenyl magnesium bromide with (3S,4R)-1-[[allyloxy carbonyl](triphenylphosphoranylydene)methyl]-3-[(1R)-1-(allyloxycarboxyloxy)ethyl]-4-[(1R)-2'-[pyridylthio)carbonyl]methyl]azetidin-2-on, through compounds of formulas III-IV.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 14.10.1992

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2047027

[Date of registration] 25.04.1996

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right] 09.08.1998

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-255331

(43) 公開日 平成5年(1993)10月5日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 477/00				
A 6 1 K 31/195	A E D	8413-4C		
31/40	A D Z	7252-4C		
// (A 6 1 K 31/40		7019-4C	C 0 7 D 487/04	1 3 4
			審査請求 有	請求項の数9 (全 10 頁) 最終頁に続く

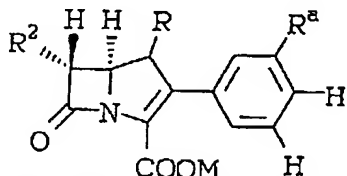
(21) 出願番号	特願平4-301742	(71) 出願人	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(22) 出願日	平成4年(1992)10月14日	(72) 発明者	フランク・デイニンノ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 08857、オールド・ブリッジ、ベンジャミ ン・コート・5
(31) 優先権主張番号	7 7 7 9 7 8	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名) 最終頁に続く
(32) 優先日	1991年10月17日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 MRSA活性2-ハロフェニルカルバペネム

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 高レベルの抗MRSA/MRCNS活性を有する2-フェニルカルバペネムを提供する。

【構成】 図示構造式の化合物、当該化合物を含有する、さらにDHP阻害剤を含有する細菌感染症治療用の組成物。



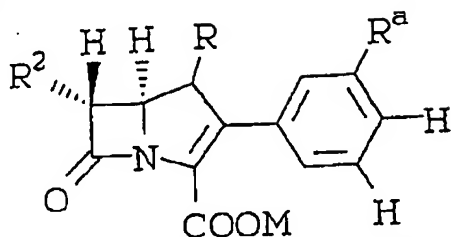
(式中、RはH又はCH<sub>3</sub>であり、R<sup>2</sup>は(R)-CH<sub>3</sub>CH(OH)-又は(R)-CH<sub>3</sub>CH(F)-であり、Mは製薬上許容可能な陽イオン又はエステルであり、R<sup>a</sup>はI又はBrである)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式：

【化1】



(式中、RはH又はCH<sub>3</sub>であり、R<sup>2</sup>は(R)-CH<sub>3</sub>、CH(OH)-又は(R)-CH<sub>3</sub>CH(F)-であり、Mは製薬上許容可能な陽イオン又はエステルであり、R<sup>a</sup>はI又はBrである)の化合物。

【請求項2】 R<sup>2</sup>が(R)-CH<sub>3</sub>CH(OH)-であり、RがHである請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Mがナトリウム又はカリウムイオンである請求項1記載の化合物。

【請求項4】 製薬上許容可能な担体及び0.1重量%～約99重量%の請求項1の活性物質を含有する組成物。

【請求項5】 さらに阻害的有効量のDHP阻害剤を含有する請求項4記載の組成物。

【請求項6】 上記DHP阻害剤が7-(L-2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド)-2-ヘプタン酸である請求項5記載の組成物。

【請求項7】 有効量の請求項1記載の化合物及び製薬上許容可能なその担体を含有する製剤組成物を投与することを包含する哺乳類における細菌感染の治療方法。

【請求項8】 さらに阻害的有効量のDHP阻害剤を投与することを包含する請求項7記載の方法。

【請求項9】 上記DHP阻害剤が7-(L-2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド)-2-ヘプタン酸である請求項8記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、2位置側鎖が、以下でさらに詳細に説明されるように、種々の置換基により置換された2-フェニル部分の特徴とするカルバペネム種の抗菌剤に関する。

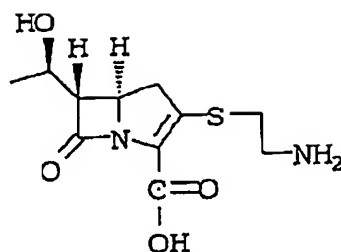
【0002】

【従来の技術】チエナマイシンは広範囲な抗菌スペクトルを有する初期カルバペネム抗菌剤であって、以下の式を有する：

【0003】

【化2】

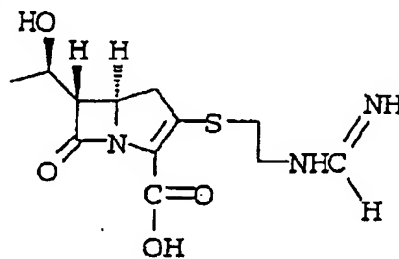
2



後に、N-ホルムイミドイルチエナマイシンが発見されたが、それは次式を有する：

【0004】

【化3】

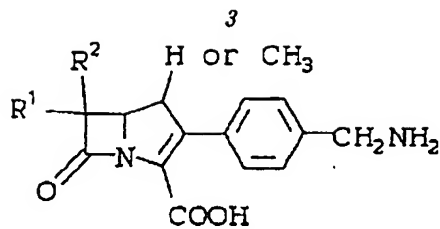


本発明の2-フェニルカルバペネムは、必ずしも、チエナマイシン又はN-ホルムイミドイルチエナマイシンの場合のような広抗菌範囲の故に興味深いわけではない。むしろ、第一に興味のあるそれらの活性範囲は、グラム陽性微生物、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* (MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)、及びメチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌 *Staphylococci* (MRCNS) に対してである。したがって、本発明の抗菌化合物は、病原体制御が難しいこれらの治療に対する重要な貢献を包含する。さらに、同時に安全な、即ち望ましくない毒性副作用を持たないこのような病原体 (MRSA/MRCNS) に対して有効な薬剤に対する必要性が漸増している。これらの要件を満たすβ-ラクタム抗菌剤は未だ見出されていない。そして、最新の薬剤である、糖ペプチド抗菌剤のバンコマイシンに対しては、MRSA/MRCNS病原体がその耐性を目下増大しつつある。

【0005】さらに近年、例えばアミノメチル及び置換アミノメチルにより任意に置換されるアリール部分である2-置換基を有するカルバペネム抗菌剤が記載された。これらの薬剤は、米国特許第4,543,257号及び第4,260,627号に記載されており、次式を有する：

【0006】

【化4】

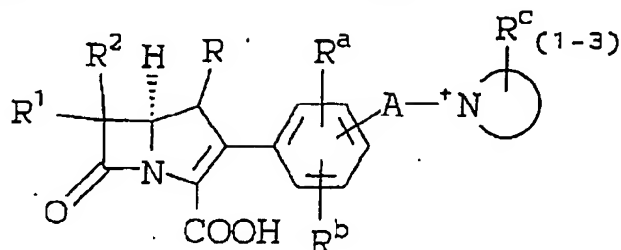


\*しかしながら、本発明の化合物の驚くほど良好な抗MRSA/MRCNS活性についての記載又は示唆はない。

【0007】米国特許第4,978,659号は、次式:

【0008】

\* 【化5】



の特定の種類の化合物を記載するが、しかしかなる点でもこれは、本発明の化合物の驚くほど良好な抗MRSA/MRCNS活性を示唆するものではない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明は、予期せぬレベルの抗MRSA/MRCNS活性を有する一群のメタ置換2-ハロフェニルカルバペネムを提

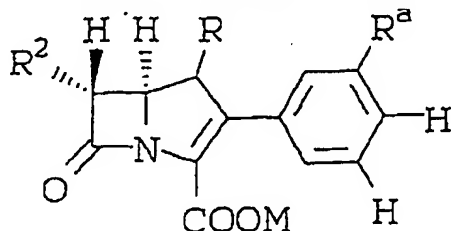
※供する。的確に言えば、出願人は、この予期せぬレベルの活性が特定のハロゲンに及びメタフェニル置換によることを見出した。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、次式:

【0011】

【化6】



I

(式中、RはH又はCH<sub>3</sub>であり、R<sup>2</sup>は(R)-CH<sub>2</sub>、CH(OH)-又は(R)-CH<sub>2</sub>CH(F)-であり、Mは製薬上許容可能な陽イオン又はエステルであり、R<sup>a</sup>はI又はBrである)の新規のカルバペネム化合物を提供する。

【0012】ある種の2-側鎖選択により、全分子中の特性の最終的平衡が、6-(R)-(1-ヒドロキシエチル)の代わりに6-(R)-(1-フルオロエチル)を選択することにより増強され得るということが、ある種のカルバペネムにおいて判明した。本発明の範囲内の6-フルオロアルキル化合物の調製は、カルバペネム抗菌化合物調製の当業界で十分公知の技術を用いる簡単な方法で実施する。例えば、J. G. deVries et al., Heterocycles, 1985, 23, 1915; BE 900 718A (Sandoz)、及び特開昭60-163882 (三栄)を参照して頂きたい。

【0013】I式の好ましい化合物においては、Rは水素であり、R<sup>2</sup>は6-(R)-(1-ヒドロキシエチル)である。R=Hが通常好ましいが、R=CH<sub>3</sub>が化学的安定性、水溶性、又は薬物動態的作用の改良を提

供し得る場合がある。置換基R=CH<sub>3</sub>は、いずれの立体的配置、即ちα又はβ-立体異性体のものでもよい。

【0014】本発明のカルバペネム化合物は、動物及びヒト患者における細菌感染の治療に、それ自体、並びにその製薬上許容可能な塩及びエステル形態で有用である。“製薬上許容可能なエステル又は塩”という用語は、製剤科学者には明らかな本発明の化合物の、非毒性で、上記の化合物の薬物動態的特性、つまりそれらの味の良さ、吸収、分布、代謝及び排出に好都合に影響を及ぼすような、塩及びエステル形態を示す。選択に重要な、実際に役立つ他の因子は、原料費、結晶化の容易さ、収量、安定性、吸湿性、及びその結果生じる薬剤末の流動性である。製剤組成物は、製薬上許容可能な担体と組み合わせて活性成分から調製するのが便利である。したがって、本発明はさらに、活性成分として新規の本発明のカルバペネム化合物を用いて細菌感染を治療する製剤組成物及び方法に関する。

【0015】上記の製薬上許容可能な塩は、-COOM形態をとる。Mは、ナトリウム又はカリウムのようなアルカリ金属陽イオンである。Mとしての他の製薬上許容可能な陽イオンは、カルシウム、亜鉛、アンモニウム、

又はアルキルアンモニウム陽イオン、例えばテトラメチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、コリン、トリエチルヒドロアンモニウム、メグルミン、トリエタノールヒドロアンモニウム等である。

【0016】本発明の新規のカルバベネム化合物の製薬上許容可能なエステルは薬剤師には容易に明らかになるようなものであって、その例としては、例えば米国特許第4,309,438号カラム9の61行～カラム12の51行に詳細に記載されているものが挙げられ、その記載内容は参照により本発明に含めるものとする。この

【0017】

【作用】本発明の化合物は、種々のグラム陽性菌に、そしてそれより低度にはあるがグラム陰性菌に対して活性な有益な抗菌剤であって、したがってヒト医学及び獣医学において有用である。本発明の抗菌剤は、薬物としての効用に限定されない；それらは全種類の産業に、例えば、動物飼料の添加物、食品の防腐剤、消毒薬、及び細菌増殖の制御が望ましい他の産業系に用い得る。例えば、医療及び歯科設備上の有害な細菌の増殖を撲滅する又は阻止するために、並びに工業的用途に、例えば有害な細菌の増殖を阻止するために水ベースのペイント中にそして抄紙機の白水水中の殺菌剤として、100万部の溶液当たり0.1～100部の抗菌剤の範囲の濃度で水性組成物中に用い得る。

【0018】本発明の化合物は、任意の種々の製剤中に用い得る。それらはカプセル中に、粉末形態で、溶液中に、又は懸濁液中に用い得る。それらは種々の手段により、その主なものは、例えば注射（静注又は筋注）により局所的に又は非経口的に投与し得る。

【0019】好ましい供給経路である注射用の組成物は、アンプル中の単位投薬形態で、又は多数回投薬容器中に調製する。本組成物は、懸濁液、溶液、あるいは油状又は水性ビヒクル中の乳濁液のような形態をとり、処方剤を含有し得る。あるいは、活性成分は、供給時点で、滅菌水のような好適なビヒクルで再構成するに適した粉末形態である。局所的施用物は、軟膏、クリーム、ローション、ペイント、又は粉末として疎水性又は親水性基剤中に処方し得る。

【0020】投与量は、治療中の被験者の症状及び大きさ、並びに投与の経路及び頻度によって大きく変わる。一般の感染には注射による非経口的経路が好ましい。しかしながら、このような事からは、抗菌剤業界で十分公知の治療の原則によって治療者の日常の裁量に任される。治療中の個体の感染の性質及び個人差の他に、正確

な投薬レジメンに影響を及ぼす別の因子は、本発明の選定種の分子量である。

【0021】液体であれ固体であれ、単位用量当りのヒト用組成物は、0.1%～99%の、好ましくは約10～60%の範囲の活性物質を含有する。本組成物は一般に、約15mg～約1500mgの活性成分を含有する；しかしながら、概して、約250mg～1000mgの範囲の用量を用いるのが好ましい。非経口的投与では、単位投薬は、通常、滅菌水溶液中の、あるいは溶液の代わりに可溶性粉末の形態での純粋化合物Iである。

【0022】I式の抗菌化合物の投与の好ましい方法は、静脈内注入、静脈内ポーラス、又は筋肉内注射による非経口投与である。

【0023】成人用としては、5～50mgのI式抗菌化合物/体重kgを1日2、3、又は4回で与えるのが好ましい。好ましい投与は、1日2回(b. i. d.)、3回(t. i. d.)、又は4回(q. i. d.)で250mg～1000mgのI式抗菌剤である。さらに、軽度感染用には、250mg t. i. d. 又はq. i. d. の用量が推奨される。高度感受性グラム陽性生物に対する中等度感染用には、500mg t. i. d. 又はq. i. d. の用量が推奨される。抗生物質に対する感受性の上限での生物に対する重度の致命的感染用には、1000mg t. i. d. 又はq. i. d. の用量が推奨される。

【0024】子供用としては、5～25mg/体重kgを1日2、3、又は4回で与えるのが好ましい。通常は、10mg/kg t. i. d. 又はq. i. d. とするのがよい。

【0025】I式の抗菌化合物は、カルバベネム又は1-カルバデチアベネムとして広く公知の種類のものである。天然カルバベネムは、デヒドロペプチダーゼ(DHP)として公知の腎酵素による侵襲に感受性である。この侵襲又は分解は、カルバベネム抗菌剤の効能を減少させる。一方、本発明の化合物は、このような侵襲を受けることが有意に少なく、したがってDHP阻害剤の使用を要しない。しかしながら、このような使用は任意であって、本発明の一部であると考えられる。DHPの阻害剤及びカルバベネム抗菌剤を伴うその使用は、従来の技術に開示されている[1979年7月24日に提出された欧州特許出願第79102616、4号(欧州特許第0,007,614号)；及び1982年8月9日に提出された第82107174、3号(欧州特許第0,072,014号)を参照]。

【0026】本発明の化合物は、DHP阻害が望ましいか又は必要な場合、上記の特許又は公告に記載されているような適切なDHP阻害剤と結合するか又は一緒に用い得る。したがって、引用した欧州特許が1.)本カルバベネムのDHP感受性を測定するための手法を定義し、そして2.)好適な阻害剤、組み合わせ組成物、及

7

び治療方法を開示する程度まで、それらは参照により本発明に含めるものとする。組み合わせ組成物中のI式化合物：DHP阻害剤の好ましい重量比は、約1：1である。好ましいDHP阻害剤は、7-（L-2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ）-2-（2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド）-2-ヘプテン酸又はその有用な塩である。

【0027】

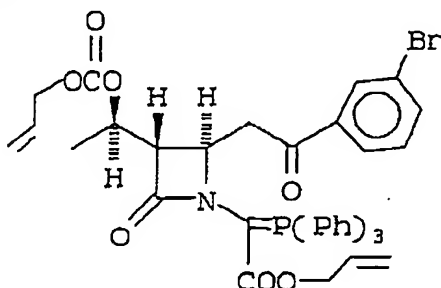
【実施例】

実施例1

工程(a)

【0028】

【化7】



(3S, 4R)-1-[[[(arylthio) carbonyl] (trifluorophenylthio) methyl]-3-[(1R)-1-(arylthio carbonyl ethyl)-4-[[[(3-bromo) phenyl] carbonyl] methyl] azetidin-2-one]]-2-oneの調製：マグネシウム(264mg, 11mM)を、20mLの無水テトラヒドロフランに溶解した1, 3-ジブロモベンゼン(2.36g, 10mM)の溶液に添加した。～8μLの1, 2-ジブロモエタンを添加した。窒素中で室温で2時間攪拌後、ほとんどの金属が消化され、その結果生じた溶液を、3-ブロモフェニルマグネシウムブロミドの0.5モル溶液として用いた。

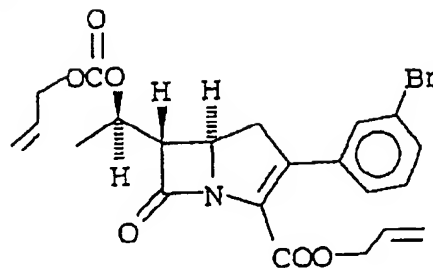
【0029】このグリニャール溶液(8mL)を、窒素中で0℃で5mLのテトラヒドロフランに溶解した1.4g(2mM)の(3S, 4R)-1-[[[(arylthio) carbonyl] (trifluorophenylthio) methyl]-3-[(1R)-1-(arylthio carbonyl ethyl)-4-[(1R)-2'-[(ピリジルチオ) carbonyl] methyl] azetidin-2-one]]-2-oneの溶液に滴下した。15分後、10mLの飽和塩化アンモニウム溶液を添加し、25mLの酢酸エチルで希釈し、3×10mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で脱水後、溶媒を有機相から除去して粗製油(黄色)を生成し、これを酢酸エチル：ヘキサン2：3混合液を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して、720mgの所望のイリドケトンクリーム状有色気泡体として得た。

【0030】工程(b)

8

【0031】

【化8】



10

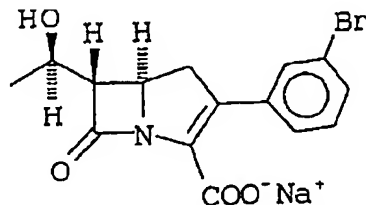
(5R, 6S)-2-[[3-bromophenyl]-6-[(1R)-arylthio carbonyl ethyl]-carbapen-2-em-3-carboxylic acid arylの調製：4mLのp-キシレンに溶解した上記の工程(a)からのイリドケトン(650mg)、及びヒドロキノンの2個の微小結晶の溶液を、窒素中で130℃で3時間加熱した。反応混合液を冷却後、それをヘキサンを充填したシリカゲルカラム上に適用した。カラムを、まずヘキサンで、次に酢酸エチル：ヘキサンの1：3混合液で溶離して、300mgの所望のカルバペネムを無色油として得た。

20

【0032】工程(c)

【0033】

【化9】



30

(5R, 6S)-2-[[3-bromophenyl]-6-[(1R)-hydroxyethyl]-carbapen-2-em-3-carboxylic acid sodium saltの調製：0℃でN<sub>2</sub>中で遠心管中の5mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：エーテルの1：1溶液に溶解した工程(b)のビス-アシルカルバペネム(225mg, 0.4727mM)の攪拌溶液に、2-エチルヘキサン酸(75μL, 0.472mM)、トリフェニルホスフィン(33mg, 0.135mM)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(84mg, 0.075mM)、及び2-エチルヘキサン酸ナトリウム(78mg, 0.472mM)を順次添加した。5分後、かさばった沈殿物が観察された。さらに2時間攪拌後、反応混合液を10mLのエーテルで希釈した。遠心分離後、液体をデカントした。固体を2mLの酢酸エチルで洗浄した。その結果生じた固体を2mLの水に溶解し、2×1000μの逆相シリカゲルプレート上に適用し、アセトニトリル及び水の1：4混合液で溶離した。U. V. 活性領域を掻き取り、10mLの4：1 CH<sub>3</sub>CN：水混合液とともに攪拌した。固体を濾し取り、2×4mLの同一溶媒で洗浄した。濾液を4×25

50

9

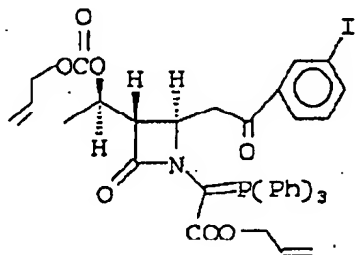
mLのヘキサンで洗浄し、～2mLに濃縮して、凍結乾燥し、104mgの所望のナトリウム塩を白色綿毛状塊として得た。

## 【0034】実施例2

工程(a)

【0035】

【化10】



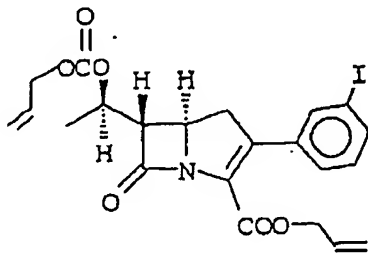
(3S, 4R) - 1 - [ [ (アリルオキシ) カルボニル] (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [ (1R) - 1 - (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 4 - [ [ 3 - ヨードフェニル] カルボニル] メチル] アゼチジン - 2 - オン の調製: n - プチルリチウム溶液 (2.5M; 2.1mL; 5.25mM) を、窒素中で - 78℃ で 10mL のドライテトラヒドロフランに溶解した m - ジヨードベンゼン (1.65g; 5mM) の攪拌懸濁液に滴下した。10分攪拌後、40mL の無水テトラヒドロフランに溶解した 264mg (11mM) のマグネシウム及び 872μL (10mM) の 1, 2 - ジプロモエタンから調製した臭化マグネシウムの溶液を、10分に亘って滴下した。反応混合液を - 78℃ で 15分、0℃ で 30分間攪拌した。その結果生じた溶液を、m - ヨードフェニルマグネシウムブロミドの 0.1モル溶液として用いた。

【0036】この溶液を、実施例1の工程(a)に記載したように 704mg (1mM) のピリジリチオエステルの溶液に徐々に添加して、400mgの所望のイリドケトンを明黄色気泡体として得た。

【0037】工程(b)

【0038】

【化11】



10

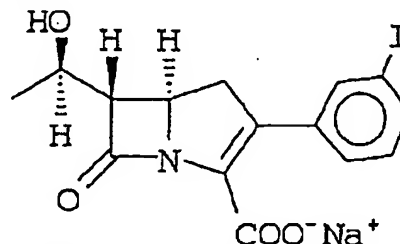
(5R, 6S) - 2 - [ 3 - ヨードフェニル] - 6 - [ 1R - (アリルオキシ) カルボニルオキシエチル] - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルの調製: 実施例1の工程(b)の手法を用いて、本実施例の工程(a)のイリドケトンからこのカルバペネムを調製した。

【0039】工程(c)

【0040】

【化12】

10



20

(5R, 6S) - 2 - [ 3 - ヨードフェニル] - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウムの調製: 実施例1の工程(c)の手法を用いて、本実施例の工程(b)のビス - アリル保護化カルバペネムからこのナトリウム塩を調製した。

【0041】比較例

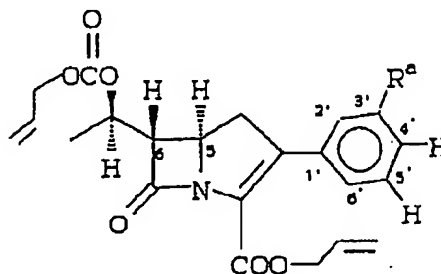
表V I Iの比較化合物を、実施例1及び2の化合物と同様に生成し、特性データを表I ~ V Iに報告する。特に、比較用 2 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、及び 2 - プロモフェニル化合物を、適切なグリニャール試薬から実施例1と同様に生成した。同じく、2 - ヨードフェニル化合物を、ジヨード化合物から実施例2と同様に生成した。

【0042】特性データ

【0043】

【化13】

40



【0044】

【表1】

表 I

	<u>IR (cm<sup>-1</sup>)</u>		
	<u>(C=O)</u>		
<u>R<sup>a</sup></u>	<u>β-ラクタム</u>	<u>カルボン酸塩</u>	<u>エステル</u>
F	1780	1740	1720
Cl	1785	1745	1720
Br	1780	1740	1720
I	1780	1740	1720

【0045】

\* \* 【表2】

表 II

R <sup>a</sup>	NMR		
	H <sub>2</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>2</sub> ' - H <sub>6</sub> '
F	4.22-4.37 ddd; J-3.9	3.38-3.47 dd; J-3&3.5Hz	7-7.38 芳香族H's
Cl	4.22-4.37 ddd; J-3.8.5 &9Hz	3.38-3.47 dd; J-3.8&8Hz	7.2-7.36 芳香族H's
Br	4.22-4.36 ddd; J-3.9 9.5Hz	3.38-3.46 dd; J-3&3.5Hz	7.16-4.5 芳香族H's
I	4.22-4.35 ddd; J-3.9 8Hz	3.38-3.46 dd; J-3&3Hz	7.03-7.7 芳香族H's

【0046】

30 【0047】

【化14】

【表3】

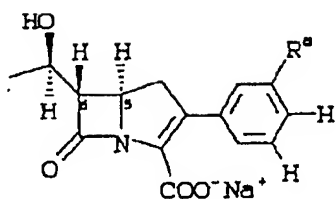
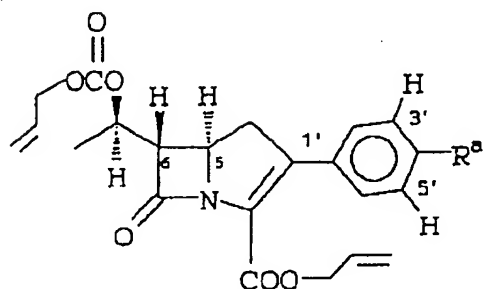


表 III

R <sup>1</sup>	UV (nm)		NMR (D <sub>2</sub> O)
	$\lambda_{max}$	$\epsilon_{max}$	
F	~308	7356	3.38-3.46 (H <sub>6</sub> ; dd; J=3&6H) 6.94-7.33 (芳香族 H' s)
Cl	~300	6815	3.38-3.46 (H <sub>6</sub> ; dd; J=3&6H) 7.17-7.35 (芳香族 H' s)
Br	~300	7738	3.43-3.50 (H <sub>6</sub> ; dd; J=3&6H) 7.18-7.52 (芳香族 H' s)
I	~302	7814	3.38-3.46 (H <sub>6</sub> ; dd; J=3&6H) 6.97-7.66 (芳香族 H' s)

【0048】

【化15】



\* 【0049】

【表4】

20

\*  
表 IV

R <sup>a</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )		
	(C=O)		
	$\beta$ -ラクタム	カルボン酸塩	エステル
F	1780	1745	1720
Cl	1785	1745	1725
Br	1785	1745	1720
I	1780	1745	1720

【0050】

※ ※ 【表5】

表 V

NMR

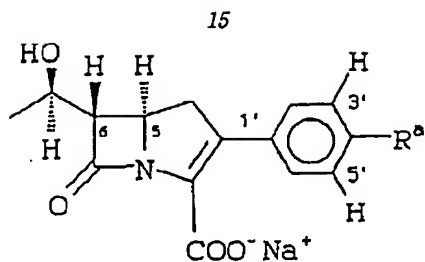
R <sup>a</sup>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>2</sub> ' - H <sub>6</sub> '
F	4.21-4.33 ddd; J=3, 9&9, 5Hz	3.37-3.45 dd; J=3&8, 5Hz	6.98-7.41 (芳香族 H' s)
Br	4.22-4.34 ddd; J=3, 9, 5&9Hz	3.38-3.46 dd; J=3&8Hz	7.2-7.52 (芳香族 H' s)

【0051】

50 【化16】

(9)

特開平5-255331



\* [0052]  
[表6]

16

\*

表 VI

R <sup>a</sup>	UV (nm)		NMR (D <sub>2</sub> O)
	$\lambda_{max}$	$\epsilon_{ext}$	
F	~298	6823	3.4-3.48 (H <sub>6</sub> ; dd; J=3&6Hz) 7-7.36 (芳香族 H's)
Cl	~303	6195	3.38-3.46 (H <sub>6</sub> ; dd; J=3&6Hz) 7.2-7.35 (芳香族 H's)
Br	~304	8378	3.42-3.50 (H <sub>6</sub> ; dd; J=3&6Hz) 7.18-7.5 (芳香族 H's)
I	~307	9767	3.44-3.52 (H <sub>6</sub> ; dd; J=3&6Hz) 7.06-7.73 (芳香族 H's)

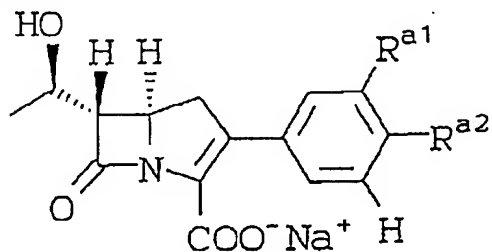
## 生物学的データ

以下の化合物の活性をMRSA病原体の系統に対して測定し、チエナマイシンを1としての有効性の形で下記する。活性のこの測定については、R. Guthikonda, et al., J. Med. Chem., 30, 871 (1987)を参照されたい。

[0053]

30

[化17]



[0054]  
[表7]

表 VII

R <sup>・1</sup>	R <sup>・2</sup>	抗 感 染 活 性
		MRSA
F	H	2
H	F	1. 1
C l	H	8. 1
H	C l	1. 3
B r	H	1 4
H	B r	1. 6
I	H	2 1
H	I	1. 8

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>5</sup> A 6 1 K 31:195)	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
		8413-4C		

(72)発明者 ラビンドラ・エヌ・グティコンダ  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・  
 08820、エディソン、サボイ・アベニユ  
 ー・289